



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 402 755
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 90110725.0

⑪ Int. Cl. 5: **C07C 229/76, C07F 3/02,**
A61K 31/195, A61K 31/28

⑭ Anmeldetag: 06.06.90

⑬ Priorität: 14.06.89 CH 2221/89

⑬ Anmelder: LONZA AG
Gampel/Wallis Geschäftsleitung Basel
CH-4002 Basel(CH)

⑬ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.12.90 Patentblatt 90/51

⑭ Erfinder: Scholl, Thomas, Dr., Chemiker
Terbinerstrasse 40
VISP (Kanton Wallis)(CH)
Erfinder: Kohl, Willibald, Dr., Dipl.-Ing.
Gurtenweg 29A
Muri b.Bern (Kanton Bern)(CH)

⑬ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI LU NL SE

⑭ Vertreter: Weinhold, Peter, Dr. et al
Patentanwälte Dipl.-Ing. G. Dannenberg Dr.
P. Weinhold Dr. D. Gudei Dipl.-Ing. S.
Schubert Dr. P. Barz Siegfriedstrasse 8
D-8000 München 40(DE)

⑮ L-Carnitin-Magnesium-Zitrat.

⑯ L-Carnitin-Magnesium-Zitrat und ein Verfahren zur Herstellung desselben, ausgehend von einer Magnesiumverbindung, Zitronensäure und L-Carnitin sowie die Verwendung des Produktes als Kombinationspräparat in der Sporternährung oder als pharmakologischer Wirkstoff.

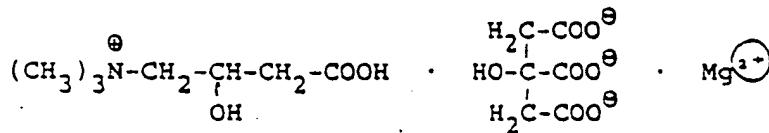
EP 0 402 755 A2

L-Carnitin-Magnesium-Zitrat.

Die Erfindung betrifft L-Carnitin-Magnesium-Zitrat, welches als echtes Komplexsalz vorliegt, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung und die Verwendung als Kombinationspräparat von Carnitin und Magnesium in der Sporternährung oder als pharmakologischer Wirkstoff. Diese Verbindung hat die folgende Formel

5

10



Sowohl Magnesium als auch L-Carnitin werden vermehrt beim körperlichen Training über Schweiß bzw. Urin ausgeschieden. Diese Verluste bewirken:

15 - Magnesium- bzw. L-Carnitin-Mangelscheinungen
 - Muskelkrämpfe
 - Verminderung der Leistungsfähigkeit
 - Herzrhythmusstörungen.

20 Bekannt ist, dass L-Carnitin sowie die Magnesiumsalze, Magnesium-aspartat und Magnesium-orotat eine hohe Hygroskopizität aufweisen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein neues Derivat des L-Carnitins herzustellen, welches eine geringe Hygroskopizität und eine gute Hitzestabilität aufweist. Erfindungsgemäß wird dies durch die Patentansprüche 1 bis 10 erreicht.

25 Das Verfahren zur Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-Zitrat kann erfindungsgemäß aus stöchiometrischen Anteilen einer Magnesiumverbindung, Zitronensäure und L-Carnitin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser, Methanol und Ethanol, durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Reaktion in einem wässrigen Medium durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmäßig bei 20 bis 100 °C, vorzugsweise bei 50 bis 70 °C.

30 Als Magnesiumverbindungen können Magnesiumhydroxid, Magnesiumoxid und Magnesiumchlorid angewendet werden, vorzugsweise wird Magnesiumhydroxid angewendet.

Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren kann L-Carnitin-Magnesium-Zitrat aus Magnesium-Zitrat und L-Carnitin gewonnen werden.

35 Das Salz wird erhalten, wenn die Lösung nach einer gewissen Reaktionszeit entweder sprühgetrocknet,vakuumgetrocknet, gefriergetrocknet oder am Rotationsverdampfer eingeengt wird, vorzugsweise wird die Lösung durch Sprühtrocknen eingeengt.

Durch Sprühtrocknen wird das gewünschte Produkt in der gewünschten Korngrösse erhalten. Anstelle von Sprühtrocknen kann die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt werden und der anfallende Rückstand durch Reinigungsbehandlung in einem geeigneten Lösungsmittel weiterbehandelt werden. Zweckmäßig wird der Rückstand in einer Mischung aus einem niedrig siedenden Alkohol mit einem aliphatischen Keton aufgenommen. Als Alkohol können Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol angewendet werden, vorzugsweise wird Methanol angewendet. Als Keton können Aceton und Methyl-ethyl-Keton verwendet werden, vorzugsweise, wird Aceton verwendet.

40 Die Verbindung der vorliegenden Erfindung stellt ein ideales Verhältnis von L-Carnitin und Magnesium dar. Ein gesunder Erwachsener erhält im Muskelgewebe sowohl 20 g Magnesium als auch 20 g L-Carnitin und kann zur optimalen Energieversorgung 2 g L-Carnitin und um 300 mg Magnesium aufnehmen. Eine tägliche Dosis von 2 bis 5 g L-carnitin-Magnesium-Zitrat versorgt den Körper mit 780 bis 1950 mg L-Carnitin und mit 126 bis 315 mg Magnesium. Durch den synergistischen Effekt von Magnesium und L-Carnitin weist die Verbindung der vorliegenden Erfindung ausserordentliche, nützliche Eigenschaften auf:

45 - deutlich höhere Leistungen und verbesserte Ausdauer bei Sportlern sowie kürzere Erholungszeiten
 50 - Ausgleich des erhöhten Magnesium- und L-Carnitin-Bedarfs beim Leistungssport
 - verzögerte Ermüdung
 - Stärkung der Herzleistung und Verhinderung von Herzrhythmusstörungen
 - erhöhte Stresstoleranz
 - geringere Neigung zu Muskel- und Gefässkrämpfen
 - Verbesserung der Muskeltätigkeit

- Erhöhung der Aktivität von Enzymreaktionen im Energiestoffwechsel

Beispiel

5

L-Carnitin-Magnesium-Zitrat

Ein Gemisch von Zitronensäure (19,3 g, 0,1 mol), Magnesiumhydroxid (6,1 g, 0,1 mol) und L-Carnitin (16,1 g, 0,1 mol) wurden in Wasser (50 ml) gelöst und 1 Stunde bei 60 °C gerührt. Durch Sprüh trocknen wurden aus der klaren Lösung 36,0 g Produkt als feines, leichtes Pulver erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 95% (bezogen auf eingesetztes L-Carnitin).

Wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeignet und anschliessend der Rückstand in einer Mischung aus Aceton (100 ml) und Methanol (100 ml) aufgenommen, dann filtriert und getrocknet (12 Stunden bei 60 °C und 40 mbar), erhielt man ein gröberes Pulver, entsprechend einer Ausbeute von 95% (bezogen auf eingesetztes L-Carnitin).

Schmelzpunkt: über 250 °C

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} [c = 1\% \text{ in H}_2\text{O}] = 12^\circ (\pm 1^\circ)$

Löslichkeit: über 50 g/100 ml Wasser

20 Die Struktur wurde durch IR-, NMR- und Röntgen-Spektroskopie bestätigt.

Hitzebeständigkeit:

25 Nach 24 Stunden an der Luft bei 100 °C äusserlich unverändert, Gewichtsabnahme 5%

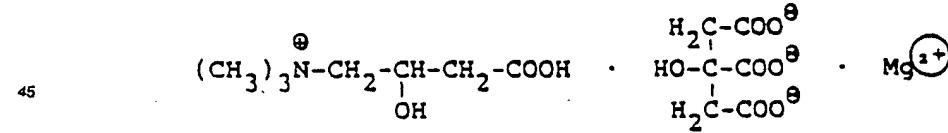
Hygroskopizität:						
Luftfeuchtigkeit %	32	44	56	66	73	80
Wasseraufnahme % nach 1 Woche	8	15	21	29	35	46
Kein Zerfliessen						

35

Ansprüche

1. L-Carnitin-Magnesium-Zitrat.

40 2. Verfahren zur Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-Zitrat der Formel



50 nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Magnesiumverbindung, Zitronensäure und L-Carnitin in stöchiometrischen Anteilen, in einem geeigneten Lösungsmittel, zu dem entsprechenden L-Carnitin-Magnesium-Zitrat umsetzt und anschliessend aus der Lösung das L-Carnitin-Magnesium-Zitrat gewinnt.

55 3. Verfahren zur Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-Zitrat nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Magnesium-Zitrat und L-Carnitin in stöchiometrischen Anteilen, in einem geeigneten Lösungsmittel, zu dem entsprechenden L-Carnitin-Magnesium-Zitrat umsetzt und anschliessend aus der Lösung das L-Carnitin-Magnesium-Zitrat gewinnt.

4. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 2 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Wasser verwendet.

EP 0 402 755 A2

5. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 2 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Magnesiumverbindung Magnesiumhydroxid, Magnesiumoxid oder Magnesiumchlorid verwendet.
6. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 2, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Magnesiumverbindung Magnesiumhydroxid verwendet.
- 5 7. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das L-Carnitin-Magnesium-Zitrat aus der Lösung durch Einengen bis zur Trockene gewinnt.
8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung durch Sprühtrocknen einengt.
- 10 9. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung am Rotationsverdampfer einengt.
- 10 10. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 7 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man, nach Einengen am Rotationsverdampfer L-Carnitin-Magnesium-Zitrat, in einem Gemisch von einem niedrig siedenden Alkohol mit einem aliphatischen Keton umkristallisiert.
- 15 11. Verwendung von L-Carnitin-Magnesium-Zitrat als Kombinationspräparat von Carnitin und Magnesium in der Sporternährung.
12. L-Carnitin-Magnesium-Zitrat zur Anwendung als pharmakologischer Wirkstoff.

20

25

30

35

40

45

50

55